

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-112975  
 (43)Date of publication of application : 02.05.1995

(51)Int.Cl.

C07D233/88  
 A61K 31/415  
 A61K 31/42  
 A61K 31/425  
 C07D233/90  
 C07D263/48  
 C07D277/42  
 C07D403/12  
 C07D403/14  
 C07D413/12  
 C07D413/14  
 C07D417/12  
 C07D417/14

(21)Application number : 06-165392

(71)Applicant : SHIONOGI &amp; CO LTD

(22)Date of filing : 18.07.1994

(72)Inventor : YAMAMORI TERUO  
 KAMATA SUSUMU  
 SHIODA TAKESHI  
 FUJIMOTO MASABUMI

(30)Priority

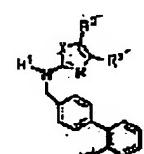
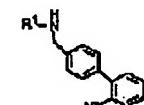
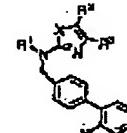
Priority number : 05209773 Priority date : 24.08.1993 Priority country : JP

## (54) 2-AMINOAZOLE DERIVATIVE

### (57)Abstract:

**PURPOSE:** To obtain the subject new compound useful for treatment of e.g. hypertension and congestive heart failure as an angiotensin II receptor antagonistic agent or hypotensive agent.

**CONSTITUTION:** A compound of formula I (R1 is H, an alkyl, alkenyl, cyclic alkyl, aryl or heteroaryl; R2 and R3 are each H, a halogen, alkyl, alkenyl, cyclic alkyl, alkoxy, hydroxycarbonyl, etc.; Y is hydroxycarbonyl or a heteroaryl), e.g. 4-methyl-2-[N-(n-propyl)-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]amino]thiazole-5-carboxylic acid. The compound of formula I can be obtained by reaction between a compound of formula II (R2' and R3' are the same as R2 and R3, respectively; Z is a halogen, etc.) and a biphenylmethyl- substituted amine of formula III to produce a compound of formula IV followed by substituting the substituted groups in the compound of formula IV.



---

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination] 30.01.2001  
[Date of sending the examiner's decision of rejection] 28.03.2005  
[Kind of final disposal of application other than the  
examiner's decision of rejection or application converted  
registration]  
[Date of final disposal for application]  
[Patent number] 3714633  
[Date of registration] 02.09.2005  
[Number of appeal against examiner's decision of  
rejection] 2005-07537  
[Date of requesting appeal against examiner's decision of  
rejection] 27.04.2005  
[Date of extinction of right]

特開平7-112975

(43)公開日 平成7年(1995)5月2日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>  
 C 07 D 233/88  
 A 61 K 31/415  
 31/42  
 31/425  
 C 07 D 233/90

識別記号  
 A B U  
 A B N  
 A E Q

序内整理番号  
 9454-4C  
 9454-4C  
 9454-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 15 頁) 最終頁に統く

(21)出願番号 特願平6-165392  
 (22)出願日 平成6年(1994)7月18日  
 (31)優先権主張番号 特願平5-209773  
 (32)優先日 平5(1993)8月24日  
 (33)優先権主張国 日本 (JP)

(71)出願人 000001926  
 塩野義製薬株式会社  
 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号  
 (72)発明者 山守 照雄  
 兵庫県宝塚市光が丘1丁目8番39号  
 (72)発明者 鎌田 進  
 兵庫県宝塚市光が丘1丁目18番14号  
 (72)発明者 塩田 武司  
 京都府八幡市男山窓谷8番地D-3-504  
 (72)発明者 藤本 正文  
 奈良県生駒市南田原町1102-99  
 (74)代理人 弁理士 山本 秀策

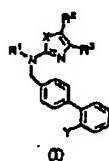
(54)【発明の名称】 2-アミノアゾール誘導体

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 アンジオテンシンII受容体拮抗剤であり、アンジオテンシンIIにより誘発され、または悪化する高血圧症の調節、およびうっ血性心不全などの治療において有用な新規2-アミノアゾール誘導体を提供する。さらに、これらの化合物を含有する降圧剤を提供する。

アルキル；アルコキシ；ヒドロキシカルボニルなど；Yはヒドロキシカルボニルまたはヘテロアリールを示す

【構成】 下記一般式(I)で表される2-アミノアゾール誘導体またはその製薬上許容し得る塩、ならびに該化合物を含有するアンジオテンシンII受容体拮抗剤および降圧剤。

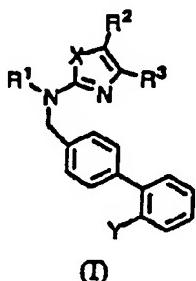


〔式中、R<sup>1</sup>は水素、アルキル、アルケニル、環状アルキル、アリール、またはヘテロアリール；R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ独立して水素；ハロゲン；置換されていてよいアルキル；置換されていてよいアルケニル；環状

## 【特許請求の範囲】

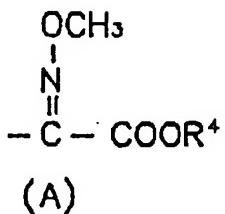
【請求項1】一般式Iで表される2-アミノアゾール誘導体またはその製薬上許容し得る塩：

【化1】



ここでR¹は水素、アルキル、アルケニル、環状アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；R²およびR³はそれぞれ独立して水素；ハロゲン；置換されていてもよいアルキル；置換されていてもよいアルケニル；環状アルキル；アルコキシ；ヒドロキシカルボニル；アルコキシカルボニル；置換されていてもよいアミノ；アシル；アリール；ヘテロアリール；または一般式A：

【化2】



（ここでR⁴はアルキル、アルカリ金属、またはアルカリ土類金属）であり；XはS、O、またはN-R（ここでRは水素；置換されていてもよいアルキル；または環状アルキル）であり；Yはヒドロキシカルボニルまたはヘテロアリールである。

【請求項2】XがSである、請求項1に記載の2-アミノアゾール誘導体またはその製薬上許容し得る塩。

【請求項3】R¹がアルキル、R²がヒドロキシカルボニルまたはテトラゾリル、R³がアルキル、XがS、Yがテトラゾリルである請求項1に記載の2-アミノアゾール誘導体またはその製薬上許容し得る塩。

【請求項4】請求項1に記載の2-アミノアゾール誘導体またはその製薬上許容し得る塩を含有するアンジオテンシンII受容体拮抗剤。

【請求項5】請求項1に記載の2-アミノアゾール誘導体またはその製薬上許容し得る塩を含有する降圧剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明はアンジオテンシンII受容体拮抗剤であり、アンジオテンシンIIにより誘発され、または悪化する高血圧症の調節、およびうっ血性心不全

などの治療において有用な新規な2-アミノアゾール誘導体に関する。本発明は上記化合物を含有する降圧剤に関する。

【0002】

【従来の技術】アンジオテンシンIIは体内にあって血圧、体液量、電解質バランスなどを調節するレニン-アンジオテンシン系の活性物質である。アンジオテンシンIIは細胞膜上のアンジオテンシンII受容体を介して血管を収縮させて血圧を上昇させる。このためアンジオテンシンIIは種々の哺乳動物において高血圧を生じさせる原因物質とされている。すでにアンジオテンシンIIを生成させるアンジオテンシンII変換酵素の阻害剤（ACE阻害剤）が実用化されている。

【0003】アンジオテンシンII受容体拮抗剤も、ACE阻害剤同様にアンジオテンシンIIによって起こる高血圧の治療剤、すなわち降圧剤として有用である。しかも作用が強力で、ACE阻害剤で問題となる空咳などの副作用もないと考えられる。これまでにサララシンなどのペプチド性アンジオテンシンII類縁体が研究されてきており、これらは強力なアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有することが報告されている。しかしその拮抗特性のために、サララシンは一般には高血圧がアンジオテンシンIIによるものでない場合には昇圧作用を示す。さらにこのようなペプチド性拮抗剤は、非経口投与では作用時間が短く、経口投与では無効であることが報告されている。[M. A. Ondetti and D. W. Cushman, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 13, 82-91(1978)]。

【0004】これらのペプチド性アンジオテンシンII受容体拮抗剤の持つ問題点を解決するため、非ペプチド性アンジオテンシンII受容体拮抗剤の研究が行われている。非ペプチド性アンジオテンシンII受容体拮抗剤としては、特開昭56-71073号公報、同56-71074号公報、ヨーロッパ特許出願公開第0324377号、同第505954号、および同第0403159号にイミダゾール誘導体が開示されている。特開平4-261156号公報、同4-120072号公報、同3-133964号公報、ヨーロッパ特許出願公開第499415号、および同第515265号にアミノアシン誘導体が開示されている。特開平3-143214号公報にはアミノキノリン誘導体が、米国特許第5,187,168号にはアミノキナゾリン誘導体が開示されている。これらの化合物はいずれもアンジオテンシンII受容体拮抗剤としての効果が認められているが、さらに新規な非ペプチド性アンジオテンシンII受容体拮抗剤の開発が望まれている。

【0005】

【発明の目的】本発明の目的はアンジオテンシンII受容体拮抗剤であり、アンジオテンシンIIにより誘発され、または悪化する高血圧症の調節、およびうっ血性心不全などの治療において有用な、新規2-アミノアゾール誘

導体を提供することにある。本発明のさらに他の目的は、これらの化合物を含有する降圧剤を提供することにある。

## 【0006】

【発明の構成】本明細書における略号の意義を次に示す。

【0007】Me:メチル

E t :エチル

T r :トリチル

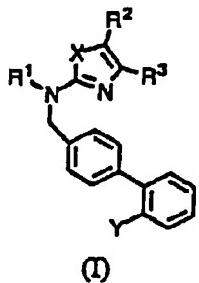
T e t :テトラゾリル

(ただし、H-T e t またはT e t -Hと表記される場合は、1H-テトラゾール-5-イルを示し、T r -T e t は2-トリチルテトラゾール-5-イルを示す。)

本発明の2-アミノアゾール誘導体は下記一般式Iで示される。

## 【0008】

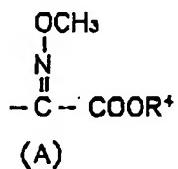
## 【化3】



【0009】ここでR<sup>1</sup>は水素、アルキル、アルケニル、環状アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ独立して水素；ハロゲン；置換されていてもよいアルキル；置換されていてもよいアルケニル；環状アルキル；アルコキシ；ヒドロキシカルボニル；アルコキシカルボニル；置換されていてもよいアミノ；アシル；アリール；ヘテロアリール；または一般式A：

## 【0010】

## 【化4】



【0011】(ここでR'はアルキル、アルカリ金属、またはアルカリ土類金属)であり；XはS、O、またはN-R(ここでRは水素；置換されていてもよいアルキル；または環状アルキル)であり；Yはヒドロキシカルボニルまたはヘテロアリールである。

【0012】上記R<sup>1</sup>のアルキル基は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の直鎖状あるいは分枝したアルキル基であり、このようなアルキル基としては、メチル、エチル、n-ブロピル、iso

-ブロピル、n-ブチル、iso-ブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられる。上記アルキル基は置換されていてもよく、その置換基としてはアルコキシ、ハロゲンなどがあげられる。すなわち、置換されたアルキル基としてメトキシメチル、エトキシエチルなどのアルコキシアルキル基、およびトリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルなどのフルオロアルキル基などがあげられる。

【0013】上記R<sup>1</sup>のアルケニル基はC<sub>2</sub>～C<sub>7</sub>の直鎖状または分枝したアルケニル基であり、このようなアルケニル基としてはビニル、アリル、iso-プロペニル、ペンテニルなどがあげられる。上記アルケニル基は置換されていてもよく、その置換基としてはアルコキシ、ハロゲンなどがあげられる。

【0014】上記R<sup>1</sup>の環状アルキル基はC<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>の環状アルキル基であり、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどがあげられる。

【0015】上記R<sup>1</sup>のアリールは置換されていてもよいフェニル基、ナフチル基などであり、ここで置換基としてはフッ素、塩素、臭素などのハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の直鎖状あるいは分枝したアルキル基、アルコキシ基などがあげられる。上記R<sup>1</sup>のヘテロアリールとしてはチエニル、ビリジル、テトラゾリル、チアゾリルなどがあげられる。

【0016】上記一般式IにおけるR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>のハロゲンとしてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素があげられる。

【0017】上記R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の置換されていてもよいアルキル基とは、上記R<sup>1</sup>についてあげられたものと同様のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の直鎖状あるいは分枝したアルキル基である。このアルキル基はハロゲン、アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、アリール、またはヘテロアリールなどの置換基で置換されていてもよい。この置換基のハロゲンおよびアルコキシ基としては、上記R<sup>1</sup>のアルキル基の置換基としてあげられたものと同様のものがあげられる。この置換基のアルコキシカルボニル基としては、そのアルコキシ部分がC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の直鎖状および分枝のアルコキシ基であるもの、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブロキシカルボニルがあげられる。この置換基のアリールとしては上記R<sup>1</sup>のアリールと同様のものがあげられる。この置換基のヘテロアリールとしてはテトラゾリルなどがあげられる。

【0018】上記R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の置換されていてもよいアルケニル基とは、上記R<sup>1</sup>についてあげられたものと同様のC<sub>2</sub>～C<sub>7</sub>の直鎖状または分枝したアルケニル基である。このアルケニル基は、ハロゲン、アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、アリール、またはヘテロアリールなどの置換基で置換されていてもよい。この置換基の、ハロゲン、アルコキシ、アル

コキシカルボニル、アリール、およびヘテロアリールとしては、上記R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の置換されていてもよいアルキル基の置換基と同様のものがあげられる。

【0019】上記R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の環状アルキル基は上記R<sup>1</sup>についてあげられたものと同様である。上記R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>のアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシなどがあげられる。上記R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>のアルコキシカルボニル基としては、そのアルコキシ部分がC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の直鎖状および分枝のアルコキシ基であるもの、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブロキシカルボニルなどがあげられる。  
10

【0020】上記R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の置換されていてもよいアミノ基としてはアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、モルホリノなどがあげられる。上記R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>のアシリル基は、C<sub>1</sub>～C<sub>7</sub>の脂肪族アシリル基であり、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイルなどがあげられる。上記R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>のアリールおよびヘテロアリールは上記R<sup>1</sup>であげられたものと同様である。

【0021】上記一般式AのR<sup>1</sup>のアルキル基としては、メチル、エチルなどがあげられ、アルカリ金属としてはナトリウム、カリウムなどが、アルカリ土類金属としてはカルシウムなどがあげられる。  
20

【0022】上記N-RにおけるRの置換されていても\*

\*よいアルキル基とはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の直鎖状あるいは分枝したアルキル基であり、上記R<sub>1</sub>のアルキル基と同様のものがあげられる。このアルキル基はアルコキシ、ハロゲン、ヘテロアリール、ヒドロキシカルボニルまたはアルコキシカルボニルなどの置換基で置換されていてもよい。この置換基のアルコキシ、ハロゲン、ヘテロアリールおよびアルコキシカルボニルとしては、上記R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の置換されていてもよいアルキル基の置換基と同様のものがあげられる。上記Rの環状アルキル基はC<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>の環状アルキル基であり、上記R<sup>1</sup>の環状アルキルと同様のものがあげられる。

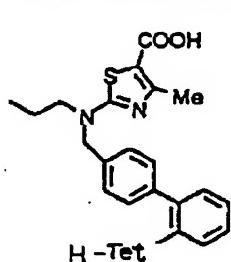
【0023】上記Yのヘテロアリールとしてはテトラゾリル基などがあげられる。

【0024】本発明の化合物の製薬上許容し得る塩としては、医学上許容し得る非毒性塩があげられる。この塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩などがあげられる。以下、本明細書中では、本発明の化合物という場合に、本発明の化合物(I)の他にその製薬上許容し得る塩も含める。

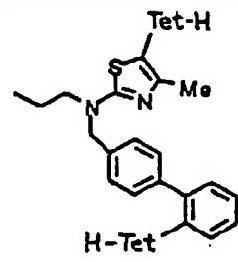
【0025】本発明の2-アミノアゾール誘導体(I)の好ましい例としては、以下の式(I-1)、(I-2)または(I-3)で示される化合物があげられる。

【0026】

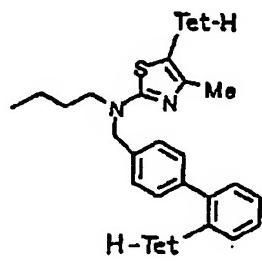
【化5】



(I-1)



(I-2)



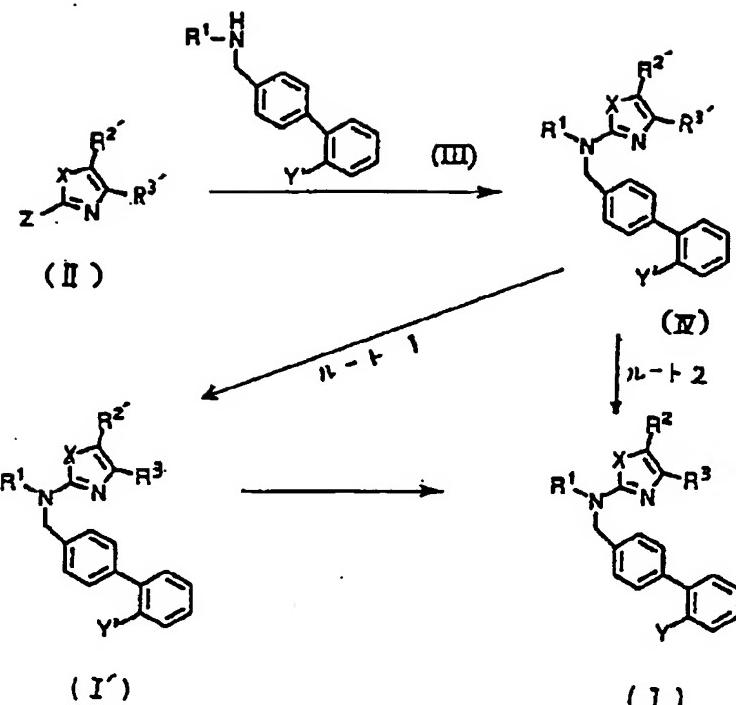
(I-3)

【0027】本発明の2-アミノアゾール誘導体化合物(I)は、例えば(スキーム1)に示すような方法で得られる。

【0028】

【化6】

(スキーム1)



【0029】ここでR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X、およびYは化学式(I)で定義されたのと同様である。Y'はシアノ基、保護されたテトラゾリル基、または保護されたヒドロキシカルボニル基などであり、任意の反応によりYに変換し得る基である。Zは塩素、臭素、またはヨウ素などのハロゲン、あるいはパラトルエンスルホニルオキシ(トシリオキシ)、メタンスルホニルオキシ(メシリオキシ)などである。R<sup>2</sup>'およびR<sup>3</sup>'はそれぞれ独立して、上記R<sup>2</sup>またはR<sup>3</sup>と同様であるか、あるいは任意の反応によりR<sup>2</sup>またはR<sup>3</sup>に変換し得る基、例えば上記Zと同様の基、または、シアノ基、保護されたテトラゾリル基、保護されたヒドロキシカルボニル基などである。

【0030】この方法においては出発物質(II)として、例えばR<sup>2</sup>'がシアノ基であり、R<sup>3</sup>'が塩素であり、XがSであり、そしてZが塩素であるものなどが知られている。化合物(II)を、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミド、エタノールなどの適当な溶媒を用いて、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミンなどの塩基存在下で、ビフェニルメチル置換アミン(III)と反応させることにより、化合物(IV)を得る。この化合物(IV)の置換基R<sup>2</sup>'、R<sup>3</sup>'およびY'を任意の反応によりR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびYに変換し、本発明の2-アミノアゾール誘導体(I)を得る。この置換基の変換方法としては、例えば、スキーム1中のルート1に示すように、R<sup>3</sup>'をR<sup>3</sup>に変換したのち、R<sup>2</sup>'およびY'をR<sup>2</sup>およびYに変換する方法や、ルート2に示すように、R<sup>2</sup>'、R<sup>3</sup>'およびY'を、同時にR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびYに変換する方法があるが、これらに限

定されない。

【0031】例えば、R<sup>3</sup>'がハロゲン、トシリオキシ、またはメシリオキシなどであり、R<sup>2</sup>'およびYがシアノ基、保護されたテトラゾリル基、または保護されたヒドロキシカルボニル基などである場合には、ルート1に従い、化合物(IV)を、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミド、エタノールなどの適当な溶媒を用いて、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミンなどの塩基存在下で任意のアルコールまたはアミンと反応させることにより、化合物(I')を得る。ここで得られる(I')の置換基R<sup>3</sup>は、(IV)とアルコールとを反応させた場合は、そのアルコールに対応するアルコキシ基であり、(IV)とアミンを反応させた場合は対応するアミノ基である。あるいは化合物(IV)のR<sup>3</sup>'を適当な還元反応により水素に変換することにより、R<sup>3</sup>が水素である化合物(I)が得られる。

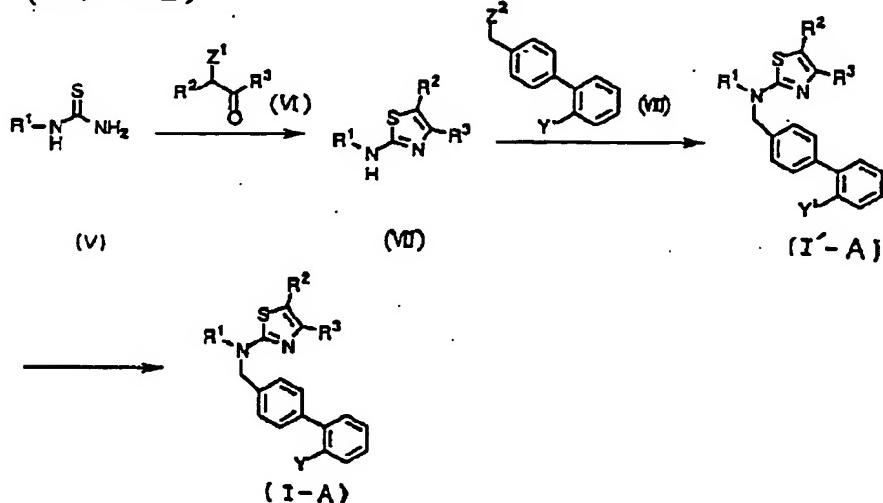
【0032】このようにして得られた化合物(I')の置換基R<sup>2</sup>'とY'を、任意の反応で目的とする置換基R<sup>2</sup>およびYにそれぞれ変換する。例えばR<sup>2</sup>'またはY'が保護されたテトラゾリル基または保護されたヒドロキシカルボニル基である場合には加水分解などの方法により、保護基を外して遊離のテトラゾリル基またはカルボン酸とすることが可能である。R<sup>2</sup>'またはY'がシアノ基である場合には、これにアジド化合物を反応させてテトラゾリル基を導入することが可能である。このようにして、R<sup>2</sup>およびYがそれぞれ独立してヒドロキシカルボニル基またはテトラゾリル基であり、R<sup>3</sup>がアルコキシ、アミノ、または水素であるような、本発明の2-ア

ミノアゾール誘導体 (I) が得られる。

【0033】あるいは、化合物 (IV) において  $R^3$  がハロゲンである場合には、ルート2で示されるように化合物 (IV) の置換基  $R^2$  および  $Y'$  をスキーム1と同様に任意の反応で目的とする置換基  $R^2$  および  $Y$  に変換することにより、 $R^3$  がハロゲンである、本発明の2-アミノアゾール誘導体 (I) が得られる。

【0034】上記の反応例の他、目的とする置換基に応\*

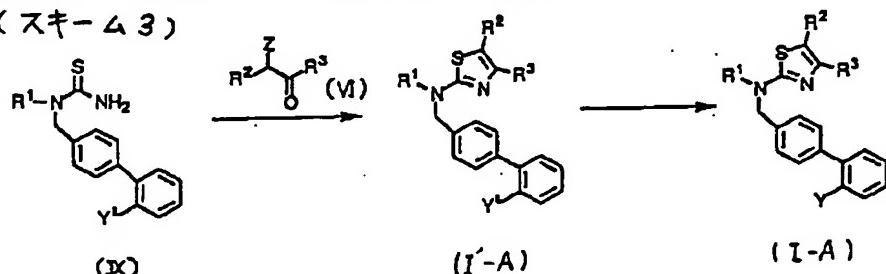
(スキーム2)



【0037】ここで  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $Y$  は化学式 (I) で定義されたのと同様である。  $Y'$ 、 $Z^1$ 、および  $Z^2$  はそれぞれ独立してスキーム1の  $Z$  で定義されたものと同様である。

【0038】この方法においては、N置換チオ尿素 (V) とケトン誘導体 (VI) とを無溶媒あるいはアセトン、エタノール、クロロホルムなどの適当な溶媒中で80~100°Cで加熱することにより環化して、チアゾール誘導体 (VII)を得る。得られたチアゾール誘導体 (VII) を、溶媒としてTHFなどを用い、リチウムジイソプロピルアミドまたはリチウムビス-(トリメチルシリル)アミドなどの塩基存在下、室温以下、例えば-78°C~室温の温度でビフェニル誘導体 (VIII) と反応させ

(スキーム3)



【0041】ここで  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $Y$ 、および  $Y'$  はスキーム2で定義されたのと同様である。  $Z$  はスキーム2の  $Z$  と同様である。この方法においては、公知の方法によ

\*じて、任意の公知の反応が組み合わせて用いられ得る。

【0035】本発明の2-アミノアゾール誘導体のうち2-アミノチアゾール誘導体、すなわち一般式 (I)において  $X$  が  $S$  である化合物 (I-A) は、以下のスキーム2に示すような方法によっても得られる。

【0036】

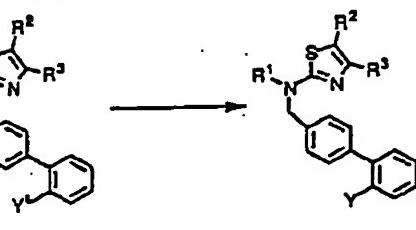
【化7】

※せ、化合物 (I'-A)を得る。この化合物 (I'-A) のビフェニル基の2'位に位置する置換基  $Y'$  を、スキーム1で  $Y'$  を  $Y$  に変換するのと同様に、任意の反応により目的とする置換基  $Y$  に変換することにより、本発明の2-アミノチアゾール誘導体 (I-A) が得られる。

30 【0039】本発明の2-アミノチアゾール誘導体 (I-A) は、以下のスキーム3に示すような方法でも得られる。特に  $R^2$  および/または  $R^3$  がアシル基またはアルコキシカルボニルアルキル基である場合は、上記スキーム2に示した方法では合成が困難な場合があるため、このスキーム3の方法で得ることが望ましい。

【0040】

【化8】



り得ることのできるチオ尿素誘導体 (IX) とケトン誘導体 (VI) とを、無溶媒あるいはアセトン、エタノール、クロロホルムなどの適当な溶媒中で80~100°Cで加

11

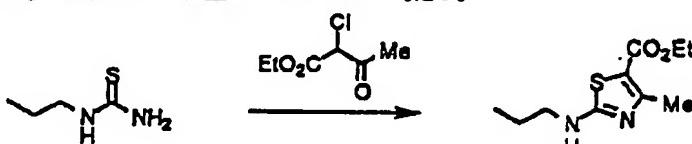
熱することにより環化して、化合物(I'-A)を得る。  
この化合物(I'-A)の置換基Y'を、スキーム2と同様に任意の反応で目的とする置換基Yに変換することにより、本発明の2-アミノチアゾール誘導体(I-A)が得られる。

【0042】本発明の1-アミノチアゾール誘導体において、R<sup>2</sup>および/またはR<sup>3</sup>が水素、ハロゲン、アルコキシ、またはアミノ基である場合には上記のスキーム2およびスキーム3では合成が困難な場合があるので、上記のスキーム1で示した方法で得るのが望ましい。

【0043】本発明の2-アミノチアゾール誘導体(I)はアンジオテシンII受容体拮抗剤、特に降圧剤として使い得、アンジオテシンIIにより誘発され、また悪化する高血圧症の調節、およびうつ血性心不全などの治療において有用である。

【0044】本発明の化合物(I)を含有する薬剤組成物は、経口または非経口で投与される。非経口投与としては、静脈注射、筋肉注射、腹腔内注射、点滴などの方法があげられる。上記薬剤組成物はプロドラッグとして投与し得る。上記薬剤組成物の製剤形態としては粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、懸濁剤、乳剤、座剤などがあげられる。上記製剤は本発明の化合物(I)に加えて、投与形態に応じて製剤学的および薬理学的に許容し得る適当な賦形剤、助剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、その他の添加剤などの公知の化合物を任意に選択して使用し得る。

【0045】本発明の化合物(I)の投与量は対象疾患、症状、投与対象、投与方法などによって異なるが、成人の本態性高血圧症治療剤として投与する場合、経口投与では1日量1~50mg、静注では1日量1~30\*30



【0053】N-n-プロピルチオ尿素(730mg, 6.18mmol)と2-クロロアセト酢酸エチル(1g, 6.08mmol)との混合物を、110°Cにて15分加熱した後、この反応混合物を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とに分配した。水層を酢酸エチルで2回抽出し、得られた全有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル)にて精製し、さらに酢酸エチル/n-ヘキサンから再結晶し、表題化合物1.2gを無色針状晶として得た。

【0054】收率: 86.5%; 融点: 103~104°C

元素分析: C<sub>1.0</sub>H<sub>1.6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Sとして

計算値(%): C, 52.61; H, 7.06; N, 12.27; S, 14.04

12

\*mgを1回~3回に分けて投与するのが好ましい。  
【0046】本発明の2-アミノチアゾール誘導体(I)のアンジオテシンII受容体拮抗剤としての効果は例えば以下に示すような方法で評価し得る。ヒトアンジオテンシンII受容体を発現させたアフリカミドリザル腎由来COS細胞培養物と<sup>125</sup>I-標識アンジオテンシンIIとの混合物に本発明の化合物を濃度を変化させて添加し、インキュベートする。培養物と結合した<sup>125</sup>I-標識アンジオテンシンIIの放射活性から、培養物に対する<sup>125</sup>I-標識アンジオテンシンIIの特異的結合を50%阻害する本発明の化合物濃度(I C<sub>50</sub>)を得、次式により阻害定数(K<sub>i</sub>)を求める。

【0047】

【数1】

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + C/K_d}$$

【0048】ここでCは<sup>125</sup>I-標識アンジオテンシンII濃度、K<sub>d</sub>はアンジオテンシンIIの解離定数である。

【0049】後述の実施例から明らかのように、本発明の2-アミノチアゾール誘導体は、優れたアンジオテンシンII受容体拮抗作用を示す。

【0050】

【実施例】以下に、本発明を実施例および参考例に基づき説明する。

【0051】(参考例1)

エチル 4-メチル-2-(n-プロピル)アミノチアゾール-5-カルボキシラート(中間体)の製造

【0052】

【化9】

実測値(%): C, 52.35; H, 6.97; N, 12.20; S, 14.03

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.99(3H, t, J=7.4Hz), 1.33(3H, t, J=7.2Hz), 1.69(2H, sext, J=7.4Hz), 2.53(3H, s), 3.20(2H, t, J=7.4Hz), 4.26(2H, q, J=7.4Hz), 6.5~6.8(1H, broad)。

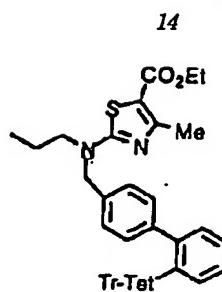
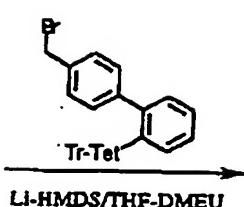
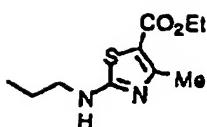
【0055】(参考例2)

エチル 4-メチル-2-[N-(n-プロピル)-N-[(2-(2-トリチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート(中間体)の製造

【0056】

【化10】

13



【0057】参考例1で得られたエチル 4-メチル-2-(n-プロピル)アミノチアゾール-5-カルボキシラート(2.29mg, 1mmol)をTHF(1mL)およびジメチルエチレンウレア(0.4mL)の混合溶媒に溶解した。この溶液に氷冷下1N-リチウムビストリメチルシリルアミドのTHF溶液(1.1mL, 1.1mol)を滴下し、20分間そのまま攪拌した。この溶液に4-ブロモメチル-2'-(2-トリチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル(6.65mg, 1.2mmol)のTHF(7mL)溶液を氷冷下滴下した。室温で20時間攪拌した後、この反応液を氷水に加え、酢酸エチルで3回抽出した。得られた抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=30:1)にて精製し、さらにn-ヘキサンから結晶化させて、表題化合物4.60mgを白色針状晶として得た。

【0058】收率: 65.3%; 融点: 71-75°C \*

\*元素分析: C<sub>43</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>Sとして

計算値(%): C, 73.27; H, 5.72; N, 11.92; S, 4.55

実測値(%): C, 73.18; H, 5.96; N, 11.79; S, 4.49

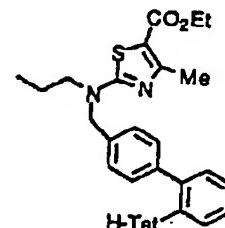
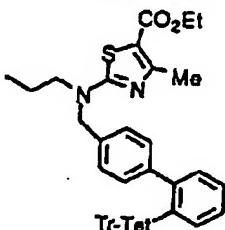
NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.85(3H, t, J=7.0Hz), 1.32(3H, t, J=7.0Hz), 1.61(2H, sext, J=7.0Hz), 2.56(3H, s), 3.19(2H, t, J=7.0Hz), 4.25(2H, q, J=7.4Hz), 4.65(2H, s), 6.87-7.58(22H, m), 7.90-7.99(1H, m)。

【0059】(実施例1)

エチル 4-メチル-2-[N-(n-プロピル)-N-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート(I-4)の製造

【0060】

【化11】



【0061】参考例2で得られたエチル 4-メチル-2-[N-(n-プロピル)-N-[(2'-(2-トリチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート(4.30mg, 0.61mmol)のジクロロメタン(6mL)溶液に88%ぎ酸(8mL)を氷冷下滴下した。この反応溶液を室温で4時間攪拌した後、濃縮した。残渣を水に溶かし、炭酸水素ナトリウムを溶液のpHが中性になるまで加え、ジクロロメタンにて3回抽出した。得られた抽出溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=30:1)にて精製し、さらにジオキサンを用いて凍結乾燥することにより表題化合物(I-4)2.60mgを白色粉体として得た。

【0062】收率: 92%

元素分析: C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S・0.25H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 61.72; H, 5.72; N, 11.99; S, 6.87

実測値(%): C, 61.72; H, 5.72; N, 11.87; S, 6.76

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95(3H, t, J=7.4Hz), 1.29(3H, t, J=7.2Hz), 1.71(2H, sext, J=7.6Hz), 2.49(3H, s), 3.40(2H, t, J=7.4Hz), 4.25(2H, q, J=7.2Hz), 4.73(2H, s), 7.11-7.20(4H, m), 7.39-7.68(3H, m), 8.00-8.08(1H, m)。

【0063】(実施例2)

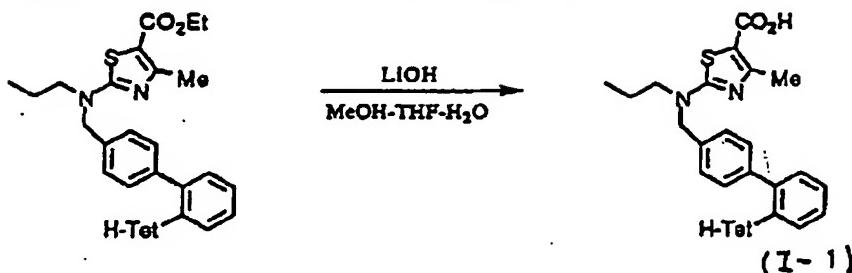
4-メチル-2-[N-(n-プロピル)-N-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニ

50

15

ルー4-イル] メチル] アミノ] チアゾール-5-カルボン酸 (I-1) の製造

\* [0064]  
\* [化12]



【0065】実施例1で得られた4-メチル-2-[N-(n-プロピル)-N-[2'-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート(260mg, 0.56mmol)をメタノール(2mL)とTHF(2mL)と水(0.6mL)との混合溶媒に溶解させ、水酸化リチウム(120mg, 5mmol)を加えた。この反応溶液を70℃で6時間加熱攪拌した後、濃縮した。残渣を水に溶かし、氷冷下1N-塩酸(5.5mL)を加え、ジクロロメタンにて3回抽出した。得られた抽出溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をエーテル、n-ヘキサンから結晶化することにより表題化合物(I-1) 140mgを得た。

【0066】収率: 57.6%

元素分析: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S・0.151-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>として

※計算値(%): C, 61.14; H, 5.40; N, 18.68; S, 7.13

実測値(%): C, 60.88; H, 5.58; N, 18.97; S, 7.13

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.92(3H, t, J=7.6Hz), 1.69(2H, sext, J=7.4Hz), 2.53(3H, s), 3.38(2H, t, J=7.6Hz), 4.73(2H, s), 7.10-7.22(4H, m), 7.43-7.65(3H, m), 7.74-7.80(1H, m).

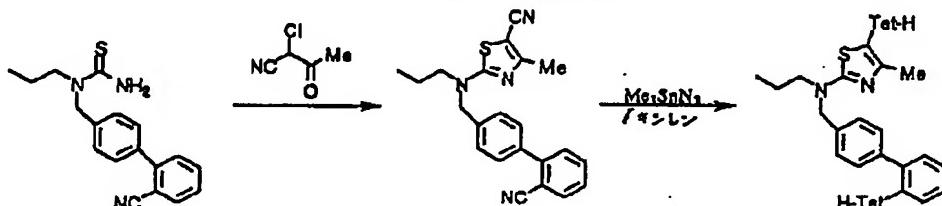
【0067】(実施例3)

4-メチル-2-[N-プロピル-N-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]アミノ]-5-(1H-テトラゾール-5-イル)チアゾール(I-2)の製造

【0068】

[化13]

※



【0069】N-n-プロピル-N-(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチルチオ尿素(310mg, 1.0mmol)と2-クロロアセトアセトニトリル(130mg, 1.1mol)との混合物を80℃で15分間加熱した後、反応混合物を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。この水層を酢酸エチルで2回抽出し、得られた全有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた油状残渣(370mg)をキシレン(8mL)に溶解し、トリメチルチアジド(1g, 4.9mmol)を加え、110℃にて18時間加熱攪拌した。沈殿物を濾取しメタノールに溶解させ、濃塩酸(0.5mL)を加え、室温で30分攪拌した。反応溶液を濃縮後、この濃縮物を1N-水酸化ナトリウム水溶液に溶かした。この溶液をジクロ

ロメタンにて洗浄した後、酢酸にてpH5~6とし、酢酸エチルにて3回抽出した。得られた抽出溶液を水にて3回洗浄し、さらに飽和食塩水にて1回洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール:酢酸=100:5:0.4)にて精製し、さらにジオキサンより凍結乾燥することにより、粉末として表題化合物(I-2) 60mgを得た。

【0070】収率: 13.1%

元素分析: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>10</sub>S・0.5H<sub>2</sub>O・0.5C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>(ジオキサン)として

計算値(%): C, 56.34; H, 5.32; N, 27.38; S, 6.27

実測値(%): C, 56.34; H, 5.21; N, 2

17

7. 08; S, 6. 31

NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 0. 94 (3H, t, J = 7. 4 Hz), 1. 70 (2H, sext, J = 7. 0 Hz), 2. 53 (3H, s), 3. 45 (2H, t, J = 7. 4 Hz), 4. 79 (2H, s), 7. 11 (2H, d, J = 8. 0 Hz), 7. 28 (2H, d, J = 8. 0 Hz), 7. 53 - 7. 70 (4H, m).

【0071】以下、同様に、下記の化合物を合成した。

【0072】(I-3) 4-メチル-2-[N-ブチル-N-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-5-(1H-テトラゾール-5-イル)チアゾール

融点: アモルファス

元素分析: C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>10</sub>S · 0. 5H<sub>2</sub>O · 0. 1ジオキサンとして

計算値 (%): C, 57. 31; H, 5. 30; N, 28. 56; S, 6. 54

実測値 (%): C, 57. 10; H, 5. 30; N, 28. 28; S, 6. 42

NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 0. 95 (3H, t, J = 7. 6 Hz), 1. 36 (2H, sext, J = 7. 6 Hz), 1. 66 (2H, quint, J = 7. 6 Hz), 2. 53 (3H, s), 3. 48 (2H, t, J = 7. 6 Hz), 4. 78 (2H, s), 7. 11および7. 27 (2H×2, ABq, J = 8. 2 Hz), 7. 50 - 7. 70 (4H, m)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1602, 1591.

【0073】(I-5) エチル 4-エチル-2-[N-(n-プロピル)-N-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート

融点: アモルファス

元素分析: C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S · 0. 3H<sub>2</sub>O · 0. 4ジオキサンとして

計算値 (%): C, 61. 76; H, 6. 20; N, 16. 24; S, 6. 20

実測値 (%): C, 61. 91; H, 6. 08; N, 16. 50; S, 6. 18

NMR (CDC<sub>13</sub>) δ : 0. 94 (3H, t, J = 7. 4 Hz), 1. 19 (3H, t, J = 7. 6 Hz), 1. 31 (3H, t, J = 7. 2 Hz), 1. 70 (2H, sext, J = 7. 4 Hz), 2. 91 (2H, q, J = 7. 6 Hz), 3. 39 (2H, t, J = 7. 4 Hz), 4. 23 (2H, q, J = 7. 2 Hz), 4. 73 (2H, s), 7. 13および7. 24 (2H×2, ABq, J = 8. 2 Hz), 7. 40 - 7. 63 (3H, m), 7. 99 - 8. 03 (1H, m)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1697, 1533.

【0074】(I-6) 4-エチル-2-[N-(n-

18

-プロピル)-N-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]アミノ]チアゾール-5-カルボン酸

融点: アモルファス

元素分析: C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S · 0. 5H<sub>2</sub>O · 0. 5ジオキサンとして

計算値 (%): C, 59. 86; H, 5. 83; N, 16. 75; S, 6. 39

実測値 (%): C, 59. 58; H, 5. 83; N, 16. 83; S, 6. 33

NMR (CDC<sub>13</sub>) δ : 0. 94 (3H, t, J = 7. 4 Hz), 1. 24 (3H, t, J = 7. 8 Hz), 1. 69 (2H, sext, J = 7. 8 Hz), 2. 97 (2H, q, J = 7. 4 Hz), 3. 40 (2H, t, J = 7. 8 Hz), 4. 75 (2H, s), 7. 14および7. 24 (2H×2, ABq, J = 8. 2 Hz), 7. 43 - 7. 59 (3H, m), 7. 83 - 7. 87 (1H, m)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1651, 1602.

【0075】(I-7) エチル 4-トリフルオロメチル-2-[N-(n-プロピル)-N-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート

融点: アモルファス

元素分析: C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S · 0. 2H<sub>2</sub>Oとして

計算値 (%): C, 55. 42; H, 4. 53; N, 16. 16; S, 6. 16

実測値 (%): C, 55. 27; H, 4. 62; N, 15. 90; S, 6. 02

NMR (CDC<sub>13</sub>) δ : 0. 98 (3H, t, J = 7. 4 Hz), 1. 34 (3H, t, J = 7. 0 Hz), 1. 73 (2H, sext, J = 7. 4 Hz), 3. 46 (2H, t, J = 7. 4 Hz), 4. 30 (2H, q, J = 7. 0 Hz), 4. 78 (2H, s), 7. 20および7. 33 (2H×2, ABq, J = 8. 0 Hz), 7. 39 - 7. 64 (3H, m), 8. 09 - 8. 14 (1H, m).

【0076】(I-8) 4-トリフルオロメチル-2-[N-(n-プロピル)-N-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]アミノ]チアゾール-5-カルボン酸

融点: アモルファス

元素分析: C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>6</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S · 0. 2H<sub>2</sub>O · 0. 4ジオキサンとして

計算値 (%): C, 53. 75; H, 4. 32; N, 15. 94; S, 6. 08

実測値 (%): C, 53. 63; H, 4. 35; N, 16. 17; S, 6. 38

NMR (CDC<sub>13</sub>) δ : 0. 94 (3H, t, J =

19

7. 4 Hz), 1. 70 (2H, sext, J=7. 4 Hz), 3. 39 (2H, t, J=7. 4 Hz), 4. 76 (2H, s), 7. 14 および 7. 22 (2H×2, ABq, J=8. 4 Hz), 7. 43-7. 64 (3H, m), 7. 80-7. 84 (1H, m)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1690, 1604.

【0077】(I-9) エチル 4-メチル-2-[N-アリル-N-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート

融点: アモルファス

元素分析: C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S・0. 3H<sub>2</sub>Oとして

計算値 (%): C, 61. 86; H, 5. 32; N, 18. 04; S, 6. 88

実測値 (%): C, 62. 05; H, 5. 44; N, 17. 88; S, 6. 71

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 32 (3H, t, J=7. 0 Hz), 2. 49 (3H, s), 4. 07 (2H, d, J=5. 4 Hz), 4. 24 (2H, q, J=7. 0 Hz), 4. 70 (2H, s), 5. 26 (2H, m), 5. 81 (1H, m), 6. 91 (1H, broad), 7. 08-8. 08 (8H, m)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3394, 1691.

【0078】(I-10) 4-メチル-2-[N-アリル-N-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]アミノ]チアゾール-5-カルボン酸

融点: 130-131°C

元素分析: C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S・0. 25アセトン・0. 25H<sub>2</sub>Oとして

計算値 (%): C, 60. 52; H, 4. 91; N, 18. 61; S, 7. 10

実測値 (%): C, 60. 42; H, 4. 94; N, 18. 63; S, 7. 07

NMR (DMSO-<sub>d</sub><sub>6</sub>) δ: 2. 43 (3H, s), 4. 07 (2H, d, J=5. 0 Hz), 4. 70 (2H, s), 5. 20 (2H, m), 5. 78 (1H, m), 7. 08 および 7. 24 (2H×2, ABq, J=8. 4 Hz), 7. 50-7. 55 (4H, m), 12. 44 (1H, broad)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3110, 1665.

【0079】(I-11) エチル 4-メチル-2-[N-シクロペンチル-N-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート

融点: アモルファス

元素分析: C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S・0. 25H<sub>2</sub>O・0. 25ジオキサンとして

計算値 (%): C, 62. 95; H, 5. 97; N, 16. 31; S, 6. 22

10

20

実測値 (%): C, 62. 84; H, 5. 98; N, 16. 05; S, 6. 11

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 31 (3H, t, J=7. 2 Hz), 1. 50-1. 80 (6H, m), 1. 95-2. 15 (2H, m), 2. 46 (3H, s) 4. 24 (2H, q, J=7. 2 Hz), 4. 41-4. 58 (1H, m), 4. 62 (2H, s), 7. 11 および 7. 19 (2H×2, ABq, J=8. 2 Hz), 7. 40-7. 64 (3H, m), 8. 03-8. 10 (1H, m)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2960, 1697, 1513.

【0080】(I-12) 4-メチル-2-[N-シクロペンチル-N-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]アミノ]チアゾール-5-カルボン酸

融点: アモルファス

元素分析: C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S・0. 1ヘキサンとして

計算値 (%): C, 62. 98; H, 5. 46; N, 17. 91; S, 6. 83

実測値 (%): C, 63. 10; H, 5. 54; N, 17. 78; S, 6. 60

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 57-1. 80 (6H, m), 1. 88-2. 15 (2H, m), 2. 43 (3H, s), 4. 32-4. 80 (1H, m), 4. 62 (2H, s), 7. 0-7. 12 (4H, m), 7. 39-7. 60 (3H, m), 7. 88-7. 92 (1H, m), 10. 10-10. 70 (1H, broad)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2958, 1653, 1587.

【0081】(I-13) エチル 2-[N-(n-プロピル)-N-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]アミノ]チアゾール-4-カルボキシラート

融点: アモルファス

元素分析: C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>Sとして

計算値 (%): C, 61. 59; H, 5. 39; N, 18. 74; S, 7. 15

実測値 (%): C, 61. 39; H, 5. 52; N, 18. 60; S, 6. 99

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0. 92 (3H, t, J=7. 4 Hz), 1. 34 (3H, t, J=7. 2 Hz), 1. 67 (2H, sext, J=7. 4 Hz), 3. 32 (2H, t, J=7. 4 Hz), 4. 30 (2H, q, J=7. 2 Hz), 4. 65 (2H, s), 6. 93 および 7. 02 (2H×2, ABq, J=8. 2 Hz), 7. 32-7. 60 (4H, m), 7. 91-7. 96 (1H, m)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2956, 1695, 156

30

40

50

6.

【0082】(I-14) 2-[N-(n-プロピル)-N-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]アミノ]チアゾール-4-カルボン酸

融点:アモルファス

元素分析: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S・0.12イソプロピルエーテル・0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%) : C, 59.31; H, 5.20; N, 19.10; S, 7.29

実測値(%) : C, 59.36; H, 5.28; N, 19.09; S, 7.24

NMR(CDCls) δ : 0.87(3H, t, J=7.0Hz), 1.61(2H, sext, J=7.0Hz), 3.26(2H, t, J=7.0Hz), 4.54(2H, s), 6.86-6.98(4H, m), 7.30-7.58(4H, m), 7.86-7.90(1H, m)

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 2966, 1706, 1604.

【0083】(I-15) エチル 4-(4'-メトキシカルボニル) ブチル-2-[N-(n-プロピル)-N-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート

融点:アモルファス

NMR(CDCls) δ : 0.95(3H, t, J=7.2Hz), 1.33(3H, t, J=7.2Hz), 1.50-1.80(6H, m), 2.32(2H, t, J=6.6Hz), 2.97(2H, t, J=6.6Hz), 3.38(2H, t, J=7.8Hz), 3.54(3H, s), 4.25(2H, q, J=7.2Hz), 4.79(2H, s), 7.11および7.20(2H×2, ABq, J=8.4Hz), 7.41-7.65(3H, m), 7.96-8.01(1H, m).

【0084】(I-16) 4-(4'-カルボキシ)ブチル-2-[N-(n-プロピル)-N-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]アミノ]チアゾール-5-カルボン酸

融点:アモルファス

NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ : 0.91(3H, t, J=7.5Hz), 1.50-1.80(6H, m), 2.32(2H, t, J=6.0Hz), 2.97(2H, t, J=6.2Hz), 3.39(2H, t, J=7.5Hz), 4.75(2H, s), 7.09および7.21(2H×2, ABq, J=8.2Hz), 7.50-7.70(4H, m).

【0085】(I-17) 5-アセチル-2-[N-(n-プロピル)-N-[[2'-(1H-テトラゾー

10

ル-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]アミノ]-4-メチルチアゾール

融点:アモルファス

NMR(CDCls) δ : 0.95(3H, t, J=7.4Hz), 1.71(2H, sext, J=7.4Hz), 2.38(3H, s), 2.51(3H, s), 3.43(2H, t, J=7.4Hz), 4.75(2H, s), 7.15および7.23(2H×2, ABq, J=8.4Hz), 7.41-7.65(3H, m), 8.01-8.06(1H, m).

【0086】(I-18) エチル 2-[N-(n-プロピル)-N-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]アミノ]チアゾール-4-イル]メトキシイミノアセテート

融点:171-172°C

元素分析: C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S・0.2ジエチルエーテル・0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%) : C, 58.53; H, 5.71; N, 18.52; S, 6.06

20

実測値(%) : C, 58.84; H, 5.61; N, 18.57; S, 6.01

NMR(CDCls) δ : 0.96(3H, t, J=7.4Hz), 1.25(3H, t, J=7.2Hz), 1.75(2H, m), 3.66(2H, t, J=8.0Hz), 3.81(3H, s), 4.03(2H, s), 4.29(2H, q, J=7.2Hz), 6.68(1H, s), 7.34-7.82(8H, m), 11.98(1H, broad)

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3316, 1729.

【0087】(I-19) ナトリウム 2-[N-(n-プロピル)-N-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]アミノ]チアゾール-4-イル]メトキシイミノアセテート

融点:アモルファス

元素分析: C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>SNa<sub>2</sub>・0.5メタノール・2H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%) : C, 49.21; H, 4.75; N, 17.09; S, 5.59

実測値(%) : C, 49.11; H, 4.84; N, 16.61; S, 5.96

NMR(DMSO<sub>4-6</sub>) δ : 0.83(3H, t, J=7.4Hz), 1.60(2H, m), 3.39(2H, t, J=7.4Hz), 3.45(3H, s), 3.99(2H, s), 6.55(1H, s), 7.40-8.02(8H, m)

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 1607.

【0088】(I-20) エチル 4-メチル-2-[N-(n-プロピル)-N-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]アミノ]オキサゾール-5-カルボキシラート

50

融点:アモルファス

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0. 89 (3H, t, J = 7. 4 Hz), 1. 34 (3H, t, J = 7. 0 Hz), 1. 63 (2H, sext, J = 7. 4 Hz), 2. 29 (3H, s), 3. 37 (2H, t, J = 7. 4 Hz), 4. 29 (2H, q, J = 7. 0 Hz), 4. 54 (2H, s), 7. 0 - 7. 12 (4H, m), 7. 37 - 7. 63 (3H, m), 7. 88 - 7. 93 (1H, m)。

【0089】(I-21) 4-メチル-2-[N-(n-プロピル)-N-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]アミノ]オキサゾール-5-カルボン酸。

【0090】(I-22) エチル 5-メチル-2-[N-(n-プロピル)-N-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]アミノ]イミダゾール-4-カルボキシラート

融点:アモルファス

元素分析: C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> · 0. 25ジオキサン · 0. 5H<sub>2</sub>Oとして

計算値 (%): C, 63. 01; H, 6. 34; N, 20. 57

実測値 (%): C, 63. 25; H, 6. 37; N, 20. 44

NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 0. 89 (3H, t, J = 7. 4 Hz), 1. 35 (3H, t, J = 7. 2 Hz), 1. 60 (2H, sext, J = 7. 4 Hz), 2. 41 (3H, s), 3. 32 (2H, t, J = 7. 2 Hz), 4. 31 (2H, q, J = 7. 2 Hz), 4. 67 (2H, s), 7. 07 - 7. 15 (4H, m), 7. 35 - 7. 62 (4H, m)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2965, 1700, 1660, 1639。

【0091】(I-23) 5-メチル-2-[N-(n-プロピル)-N-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]アミノ]イミダゾール-4-カルボン酸。

【0092】(I-24) (E) エチル 3-[2-[N-(n-プロピル)-N-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]アミノ]-4-メチルチアゾール-5-イル]-2-ブロペノエート

融点:アモルファス

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0. 95 (3H, t, J = 7. 4 Hz), 1. 30 (3H, t, J = 7. 0 Hz), 1. 71 (2H, sext, J = 7. 4 Hz), 2. 30 (3H, s), 3. 39 (2H, t, J = 7. 2 Hz), 4. 21 (2H, q, J = 7. 0 Hz), 4. 76 (2H, s), 5. 66 (1H, d, J = 15 Hz), 7. 15 - 7. 32 (4H, m), 7. 38 -

7. 61 (3H, m), 7. 72 (1H, d, J = 15 Hz), 8. 08 - 8. 12 (1H, m)。

【0093】(I-25) (E) 3-[2-[N-(n-プロピル)-N-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]アミノ]-4-メチルチアゾール-5-イル]-2-ブロペン酸

融点:アモルファス

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0. 93 (3H, t, J = 7. 2 Hz), 1. 60 - 1. 70 (2H, m), 2. 27 (3H, s), 3. 38 (2H, t, J = 7. 2 Hz), 4. 72 (2H, s), 5. 59 (1H, d, J = 15 Hz), 7. 0 - 7. 60 (7H, m), 7. 75 (1H, d, J = 15 Hz), 7. 90 - 8. 0 (1H, m)。

【0094】(I-26) 4-クロロ-2-[N-(n-プロピル)-N-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]アミノ]-5-(1H-テトラゾール-5-イル)チアゾール

融点:アモルファス

元素分析: C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>10</sub>C<sub>1</sub>S · 0. 65ジオキサン · 0. 8H<sub>2</sub>Oとして

計算値 (%): C, 51. 48; H, 4. 72; N, 25. 44; S, 5. 82

実測値 (%): C, 51. 46; H, 4. 68; N, 25. 60; S, 5. 91

NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 0. 94 (3H, t, J = 7. 4 Hz), 1. 69 (2H, sext, J = 7. 4 Hz), 3. 46 (2H, t, J = 7. 4 Hz), 4. 78 (2H, s), 7. 10 - 7. 73 (8H, m)。

【0095】(I-27) 4-メトキシ-2-[N-(n-プロピル)-N-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]アミノ]-5-(1H-テトラゾール-5-イル)チアゾール。

【0096】(I-28) 4-フェニル-2-[N-(n-プロピル)-N-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]アミノ]-5-(1H-テトラゾール-5-イル)チアゾール

融点:アモルファス

元素分析: C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>10</sub>S · 0. 2ヘキサン · 0. 4H<sub>2</sub>Oとして

計算値 (%): C, 62. 14; H, 5. 10; N, 25. 70; S, 5. 88

実測値 (%): C, 62. 26; H, 4. 92; N, 25. 56; S, 5. 70

NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 0. 96 (3H, t, J = 7. 4 Hz), 1. 73 (2H, sext, J = 7. 4

25

Hz), 3.50 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.82 (2H, s), 7.40-7.72 (13H, m)。

【0097】 (I-29) 4-(チアゾール-2-イル)-2-[N-(n-プロビル)-N-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]アミノ]-5-(1H-テトラゾール-5-イル)チアゾール

融点: アモルファス

元素分析: C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>11</sub>S<sub>2</sub>・0.2H<sub>2</sub>Oとして

10

計算値(%) : C, 54.26; H, 4.06; N, 29.00; S, 12.07

実測値(%) : C, 54.63; H, 4.10; N, 28.73; S, 12.22

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.80 (2H, sext, J=7.4 Hz), 3.61 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.77 (2H, s), 7.15-7.62 (9H, m), 7.84-7.90 (1H, m), 8.04 (1H, d, J=3.4 Hz)。

【0098】 (I-30) 2-[N-(n-プロビル)-N-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]アミノ]-5-(1H-テトラゾール-5-イル)チアゾール

融点: アモルファス

元素分析: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>10</sub>S・0.2ヘキサン・0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%) : C, 56.64; H, 5.09; N, 29.75; S, 6.81

実測値(%) : C, 56.49; H, 4.90; N, 29.56; S, 6.61

NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 0.95 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.72 (2H, sext, J=7.4 Hz), 3.50 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.81 (2H, s), 7.12 および 7.27 (2H × 2, ABq, J=8.4 Hz), 7.50-7.72 (4H, m), 7.79 (1H, s)

(実施例4)

<sup>125</sup>I-標識アンジオテンシンIIの受容体結合に対する

26

## 2-アミノアゾール誘導体の阻害作用の評価

ヒトアンジオテンシンII受容体の遺伝子を発現ベクターp cDNA Iに組み込み、アフリカミドリザル腎由来COS細胞にトランスフェクトし、2から3日培養し、アンジオテンシンII受容体を発現させた。この培養細胞に、本発明の化合物を10<sup>-6</sup>～10<sup>-10</sup>Mの範囲で添加し、あるいは添加せずに100pM<sup>125</sup>I-標識アンジオテンシンIIと25℃で1時間インキュベートした。反応終了後、ガラス纖維滤紙により、培養細胞と結合した<sup>125</sup>I-標識アンジオテンシンIIを分離し、ガムマカウンターにて放射活性を測定した。培養細胞への<sup>125</sup>I-標識アンジオテンシンIIの特異的結合は、非放射性アンジオテンシンIIを10<sup>-6</sup>M含む条件下で得られる非特異的結合を、全結合から差し引くことにより求めた。培養細胞への<sup>125</sup>I-標識アンジオテンシンIIの特異的結合を50%阻害する本発明化合物の濃度 (IC<sub>50</sub>) から、次式により阻害定数 (Ki) を求めた。

【0099】

【数2】

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1+C/K_d}$$

【0100】

【表1】

化合物	Ki (nM)
I-1	6.0
I-2	1.1
I-3	0.87

【0101】 ここでCは<sup>125</sup>I-標識アンジオテンシンI濃度 (100pM)、KdはアンジオテンシンIIの解離定数 (1.3nM) とする。

【0102】 このように本発明の2-アミノアゾール誘導体は阻害作用が強く、効果的にアンジオテンシンIIの受容体と結合し得ることがわかる。

フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 263/48				
277/42				
403/12	233			
403/14	233			
413/12	257			
413/14	257			

417/12 257  
417/14 257

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**